

氏 名	越智 理香
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 4101 号
学位授与の日付	平成 22 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	発熱病態モデルを用いたアミノフィリン誘発痙攣に関する薬理学的研究
論文審査委員	教授 川崎 博己 教授 亀井 千晃 准教授 北村 佳久

学位論文内容の要旨

【目的】

気管支喘息治療薬として使用されているテオフィリンが発熱時に使用された場合、けいれんや脳症を起こすことが報告されている。しかし、発熱によるテオフィリンの副作用増悪の機序は明らかになっていない。本研究では、まずテオフィリンを約 80%含有するアミノフィリンをマウスに投与することにより誘発されるけいれんの発現機序を調べた。さらに、発熱動物モデルにアミノフィリンを投与してけいれん閾値の変動と、その機序について検討した。

【方法】

実験には 7~8 週齢の ddY 系雄性マウスを用いた。発熱動物モデルは、20%乾燥ビール酵母を皮下投与(0.02ml/g)したビール酵母発熱マウス、および 33℃の高温を 2 時間負荷した熱中症マウスの 2 種類を作成した。けいれんの評価は、clonic convulsion を指標として 60 分間までの発現率と発現潜時を調べた。

【結果・考察】

アミノフィリン(250-350 mg/kg, ip)投与により用量依存的なけいれん発現率の増加と、発現潜時の短縮がみられ、350mg/kg では全例にけいれんが発現した。アミノフィリン(350mg/kg)によって誘発されるけいれんに対して、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の diazepam は抑制作用を示したが、GABA_A 作動薬 muscimol、GABA_B 作動薬 baclofen および NMDA 型グルタミン酸受容体拮抗薬 MK-801 は影響しなかった。

ビール酵母発熱マウスにおいて、アミノフィリン誘発けいれんの閾値が低下した。さらに、アミノフィリン誘発けいれんに対する diazepam の抑制作用が減弱した。熱中症マウスにおいても、アミノフィリン誘発けいれんの閾値低下がみられた。この増悪に対して MK-801 がけいれん発現潜時を control レベルまで抑制したが、muscimol では影響がみられなかった。

次に、各発熱動物モデルにおける GABA ならびに NMDA 受容体の関与を明らかにする目的で、各種けいれん誘発剤の影響を検討した。NMDA 型グルタミン酸受容体作動薬の NMDA で誘発されるけいれんは熱中症マウスで増悪したが、ビール酵母発熱マウスでは影響はみられなかった。一方、GABA 受容体拮抗薬の pentylenetetrazol ならびに picrotoxin によるけいれんは、ビール酵母発熱マウスで増悪したが、熱中症マウスでは影響はみられなかった。

以上の結果より、発熱動物モデルにおいてアミノフィリン痙攣の増悪が明らかになった。その機序として、ビール酵母発熱マウスにおけるアミノフィリン誘発痙攣の閾値低下に GABA 神経系の関与がうかがえること、ならびに高温負荷下でのけいれん閾値低下には GABA 神経系ではなくグルタミン神経系の関与が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究の目的は、気管支喘息治療薬として使用されているテオフィリンが発熱時に使用された場合、けいれんや脳症を起こすことが報告されている。しかし、発熱によるテオフィリンの副作用増悪の機序は明らかになっていない。本研究では、まずテオフィリンを約 80% 含有するアミノフィリンをマウスに投与することにより誘発されるけいれんの発現機序を調べた。さらに、発熱動物モデルにアミノフィリンを投与してけいれん閾値の変動と、その機序について検討した。

実験には 7~8 週齢の ddY 系雄性マウスを用いた。発熱動物モデルは、20%乾燥ビール酵母を皮下投与(0.02ml/g)したビール酵母発熱マウス、および 33℃の高温を 2 時間負荷した熱中症マウスの 2 種類を作成した。けいれんの評価は、clonic convulsion を指標として 60 分間までの発現率と発現潜時を調べた。その結果、以下の結果と結論を得ている。

アミノフィリン(250-350 mg/kg, ip)投与により用量依存的なけいれん発現率の増加と、発現潜時の短縮がみられ、350mg/kg では全例にけいれんが発現した。アミノフィリン(350mg/kg)によって誘発されるけいれんに対して、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の diazepam は抑制作用を示したが、GABA_A 作動薬 muscimol, GABA_B 作動薬 baclofen および NMDA 型グルタミン酸受容体拮抗薬 MK-801 は影響しなかった。ビール酵母発熱マウスにおいて、アミノフィリン誘発けいれんの閾値が低下した。さらに、アミノフィリン誘発けいれんに対する diazepam の抑制作用が減弱した。熱中症マウスにおいても、アミノフィリン誘発けいれんの閾値低下がみられた。この増悪に対して MK-801 がけいれん発現潜時を control レベルまで抑制したが、muscimol では影響がみられなかった。次に、各発熱動物モデルにおける GABA ならびに NMDA 受容体の関与を明らかにする目的で、各種けいれん誘発剤の影響を検討した。NMDA 型グルタミン酸受容体作動薬の NMDA で誘発されるけいれんは熱中症マウスで増悪したが、ビール酵母発熱マウスでは影響はみられなかった。一方、GABA 受容体拮抗薬の pentylenetetrazol ならびに picrotoxin によるけいれんは、ビール酵母発熱マウスで増悪したが、熱中症マウスでは影響はみられなかった。

以上の結果より、発熱動物モデルにおいてアミノフィリン痙攣の増悪が明らかになった。その機序として、ビール酵母発熱マウスにおけるアミノフィリン誘発痙攣の閾値低下に GABA 神経系の関与がうかがえること、ならびに高温負荷下でのけいれん閾値低下には GABA 神経系ではなくグルタミン神経系の関与が示唆される有意義な論文で、博士の学位に値すると判断した。